

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001034

International filing date: 20 January 2005 (20.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-013402
Filing date: 21 January 2004 (21.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 10 March 2005 (10.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

20.01.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2004年 1月21日

出願番号
Application Number: 特願2004-013402
[ST. 10/C]: [JP2004-013402]

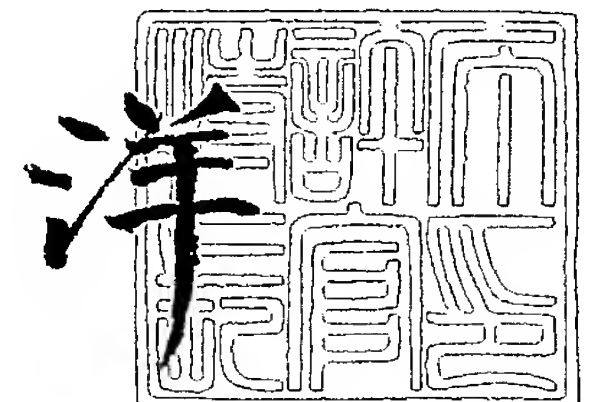
出願人
Applicant(s): 大塚製薬株式会社



2005年 2月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 192930
【提出日】 平成16年 1月21日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/4704
A61K 9/08
A61P 1/00
A61P 11/00
A61P 17/00
A61P 27/02
C07D215/22

【発明者】
【住所又は居所】 徳島県板野郡松茂町中喜来字牛飼野東ノ越5の3
【氏名】 西岡 佳宏

【発明者】
【住所又は居所】 徳島県板野郡板野町下庄字栖養173-1
【氏名】 安藝 晋治

【発明者】
【住所又は居所】 徳島県鳴門市大麻町市場字大畑24
【氏名】 藤田 繁和

【発明者】
【住所又は居所】 徳島県徳島市上吉野町3-8-25
【氏名】 大西 好尚

【発明者】
【住所又は居所】 徳島県板野郡松茂町笹木野八上112-11 サンメイユウA2
02
【氏名】 角田 俊一郎

【特許出願人】
【識別番号】 000206956
【住所又は居所】 東京都千代田区神田司町2丁目9番地
【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社

【代理人】
【識別番号】 100068526
【弁理士】
【氏名又は名称】 田村 恭生
【電話番号】 06-6949-1261
【ファクシミリ番号】 06-6949-0361

【選任した代理人】
【識別番号】 100126778
【弁理士】
【氏名又は名称】 品川 永敏
【電話番号】 06-6949-1261
【ファクシミリ番号】 06-6949-0361

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 223643
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1

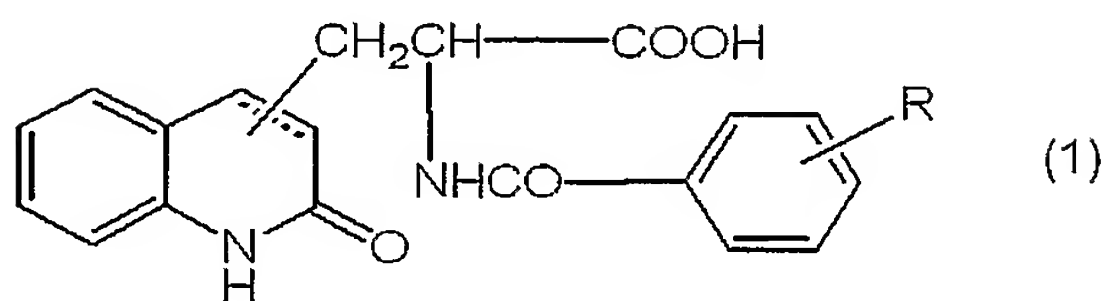
【包括委任状番号】 0311699

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (1) :

【化 1】



[式中、Rはハロゲン原子を意味し、該カルボスチリル骨格上の側鎖の置換位置は3位または4位であり、またカルボスチリル骨格の3位と4位間の結合は一重結合または二重結合を示す]で示されるカルボスチリル誘導体とアミンから形成されるカルボスチリル誘導体アミン塩。

【請求項 2】

該カルボスチリル誘導体 (1) が2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸である請求項1に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【請求項 3】

アミンが、L-アルギニンである請求項2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【請求項 4】

アミンが、L-リジンである請求項2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【請求項 5】

アミンが、エチレンジアミンである請求項2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【請求項 6】

アミンが、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンである請求項2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【請求項 7】

アミンが、モノエタノールアミンである請求項2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【請求項 8】

アミンが、ジエタノールアミンである請求項2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【請求項 9】

アミンが、ジイソプロパノールアミンである請求項2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【請求項 10】

アミンが、メグルミンである請求項2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

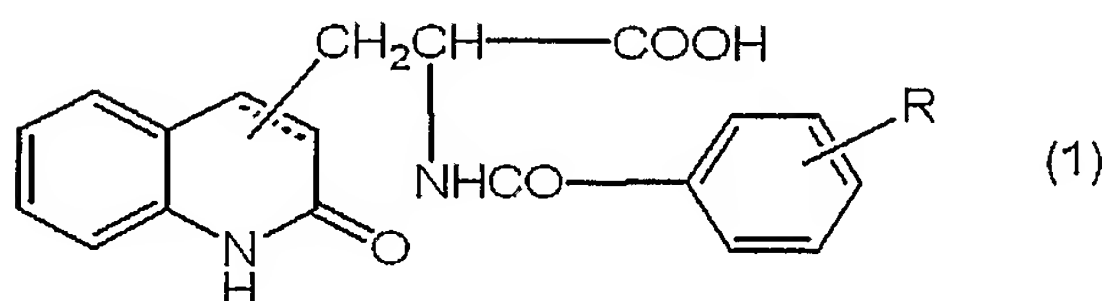
【請求項 11】

請求項1~10のいずれか1つに記載のカルボスチリル誘導体アミン塩を有効成分とする医薬製剤。

【請求項 12】

一般式 (1) :

【化 2】



[式中、Rはハロゲン原子を意味し、該カルボスチリル骨格上の側鎖の置換位置は3位または4位であり、またカルボスチリル骨格の3位と4位間の結合は一重結合または二重結合を示す]

合を示す] で示されるカルボスチリル誘導体とアミンからなり、用時水性溶媒を添加して水性溶液製剤とする用時調製用医薬製剤。

【請求項 1 3】

該カルボスチリル誘導体 (1) が 2 - (4 - クロロベンゾイルアミノ) - 3 - (2 - キノロン - 4 - イル) プロピオン酸である請求項 1 2 に記載の用時調製用医薬製剤。

【請求項 1 4】

アミンが、L - アルギニンである請求項 1 3 に記載の用時調製用医薬製剤。

【請求項 1 5】

アミンが、L - リジンである請求項 1 3 に記載の用時調製用医薬製剤。

【請求項 1 6】

アミンが、エチレンジアミンである請求項 1 3 に記載の用時調製用医薬製剤。

【請求項 1 7】

アミンが、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンである請求項 1 3 に記載の用時調製用医薬製剤。

【請求項 1 8】

アミンが、モノエタノールアミンである請求項 1 3 に記載の用時調製用医薬製剤。

【請求項 1 9】

アミンが、ジエタノールアミンである請求項 1 3 に記載の用時調製用医薬製剤。

【請求項 2 0】

アミンが、ジイソプロパノールアミンである請求項 1 3 に記載の用時調製用医薬製剤。

【請求項 2 1】

アミンが、メグルミンである請求項 1 3 に記載の用時調製用医薬製剤。

【書類名】 明細書

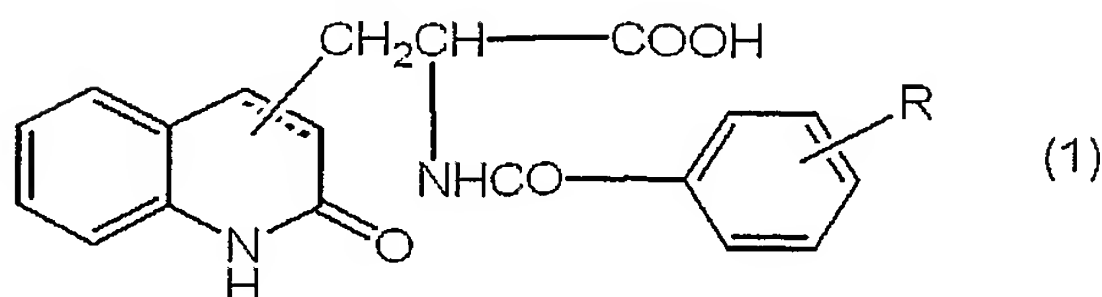
【発明の名称】 カルボスチリル誘導体アミン塩

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、医薬として有用な新規なカルボスチリル誘導体アミン塩、さらに詳しくは、一般式（1）

【化1】



【式中、Rはハロゲン原子を意味し、該カルボスチリル骨格上の側鎖の置換位置は3位または4位であり、またカルボスチリル骨格の3位と4位間の結合は一重結合または二重結合を示す】で示されるカルボスチリル誘導体とアミンから形成されるカルボスチリル誘導体アミン塩、ならびに該カルボスチリル誘導体アミン塩を有効成分とする医薬製剤に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

本発明で用いられる上記一般式（1）で示されるカルボスチリル誘導体は抗潰瘍剤として有用であることが知られており（特許文献1）、その代表例の2-（4-クロロベンゾイルアミノ）-3-（2-キノロン-4-イル）プロピオン酸は医薬として市販されているが、該化合物は水への溶解性が極めて低いために、内服の固形製剤と懸濁型の液剤（点眼剤、注腸剤、含嗽剤）に制限されている。懸濁型の液剤では、含量が均一に保ちにくいこと、粒度のコントロールが必要であること、懸濁化剤、分散剤等が必要であること、オートクレーブによる最終滅菌あるいは濾過滅菌ができない等の製造上の問題点を有している。それに対して、溶液状態の製剤は、固形製剤や懸濁型の液剤に比べて、吸収が早い等の利点を有しており、該カルボスチリル誘導体を注射剤、点眼剤、内用液剤、注腸剤、含嗽剤、点耳剤、点鼻剤、外用剤等の溶液状態の製剤に調製することが望まれている。

上記一般式（1）で示されるカルボスチリル誘導体及びその製法は特許文献1に記載されている。また上記一般式（1）で示されるカルボスチリル誘導体がビスマスと塩を形成すること及びカルボン酸ビスマス錯体及びジアミン誘導体又はピペラジン誘導体の塩を形成することも知られている（特許文献2及び3）。しかし、これらの塩も水への溶解性が低い。

【特許文献1】 特公昭63-35623号公報

【特許文献2】 WO95/12579号公報

【特許文献3】 特開平8-295673号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 3】

本発明は、上記問題点を克服した一般式（1）で示されるカルボスチリル誘導体の新規な塩を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 4】

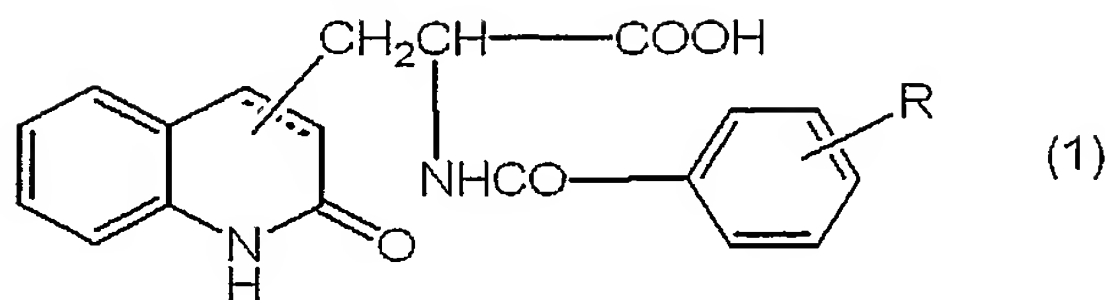
本発明者らは、水への溶解性がすぐれた一般式（1）で示されるカルボスチリル誘導体の塩を見出すべく種々研究を重ねた結果、前記一般式（1）で示されるカルボスチリル誘導体とアミンとの塩が水への溶解性がすぐれていることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0 0 0 5】

本発明は下記の種々の態様を含む。

1. 一般式 (1)

【化 2】



〔式中、R、側鎖の置換位置およびカルボスチリル骨格の3位と4位間の結合は前記と同意義〕で表されるカルボスチリル誘導体とアミンから形成されるカルボスチリル誘導体アミン塩。

【0006】

2. 該カルボスチリル誘導体 (1) が2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル) プロピオン酸である上記1に記載のアミン塩。

【0007】

3. アミンが、L-アルギニンである上記2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【0008】

4. アミンが、L-リジンである上記2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【0009】

5. アミンが、エチレンジアミンである上記2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【0010】

6. アミンが、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンである上記2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【0011】

7. アミンが、モノエタノールアミンである上記2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【0012】

8. アミンが、ジエタノールアミンである上記2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【0013】

9. アミンが、ジイソプロパノールアミンである上記2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【0014】

10. アミンが、メグルミンである上記2に記載のカルボスチリル誘導体アミン塩。

【0015】

11. 上記1～10のいずれかに記載のカルボスチリル誘導体アミン塩を有効成分とする医薬製剤。

【0016】

12. 上記一般式 (1) で示されるカルボスチリル誘導体とアミンからなり、用時水性溶媒を添加して水性溶液製剤とする、用時調製用医薬製剤。

【0017】

13. 該カルボスチリル誘導体 (1) が2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル) プロピオン酸である上記12に記載の用時調製用医薬製剤。

【0018】

14. アミンが、L-アルギニンである上記13に記載の用時調製用医薬製剤。

【0019】

15. アミンが、L-リジンである上記13に記載の用時調製用医薬製剤。

【0020】

16. アミンが、エチレンジアミンである上記13に記載の用時調製用医薬製剤。

【0021】

17. アミンが、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンである上記13に記載の用時

調製用医薬製剤。

【0022】

18. アミンが、モノエタノールアミンである上記13に記載の用時調製用医薬製剤。

【0023】

19. アミンが、ジエタノールアミンである上記13に記載の用時調製用医薬製剤。

【0024】

20. アミンが、ジイソプロパノールアミンである上記13に記載の用時調製用医薬製剤。

【0025】

21. アミンが、メグルミンである上記13に記載の用時調製用医薬製剤。

【0026】

上記一般式(1)におけるR基のハロゲン原子とは、弗素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0027】

アミンとしては、アミノ酸、水酸基及びアミノ基なる群から選ばれる基を有していてもよい低級アルキル基置換アミン、アミノ糖等を挙げることができる。アミノ酸としては、例えば、L-アルギニン、L-リジン、L-ヒスチジン、 β -アミノアラニン、 γ -アミノブチリン、オルニチン、 δ -ヒドロキシリジン、カナバニン、ロンブリシン、ホモアルギニン、 γ -ヒドロキシホモアルギニン、 γ -ヒドロキシ-L-アルギニン、 β -アラニン、 γ -アミノ酪酸、 β -アミノイソ酪酸、 γ -アミノ- β -メチレン酪酸、クレアチン、ロードイックアシッド、サルコシン、 γ -アミノ- α -メチレン酪酸、キュヌレニン、アグリチン、L-トリプトファン、イボテン酸、ラチリン、トリコロミックアシッド、クイスクアリックアシッド、リナチン、エルゴチオネイン、クレアチニン、シクロセリン等の塩基性アミノ酸を挙げることができる。

【0028】

水酸基及びアミノ基なる群から選ばれる基を有していてもよい低級アルキル基置換アミンとしては、例えば、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、エチレンジアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ヒドロキシメチルアミン、(2-ヒドロキシエチル)アミン、1-ヒドロキシエチルアミン、3-ヒドロキシプロピルアミン、2,3-ジヒドロキシエチルアミン、4-ヒドロキシブチルアミン、3,4-ジヒドロキシブチルアミン、1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチルアミン、5-ヒドロキシペンチルアミン、6-ヒドロキシヘキシルアミン、2-メチル-3-ヒドロキシプロピルアミン、2,3,4-トリヒドロキシブチルアミン、アミノメチルアミン、1-アミノエチルアミン、3-アミノプロピルアミン、2,3-ジアミノエチルアミン、4-アミノブチルアミン、3,4-ジアミノブチルアミン、1,1-ジメチル-2-アミノエチルアミン、5-アミノペンチルアミン、6-アミノヘキシルアミン、2-メチル-3-アミノプロピルアミン、2,3,4-トリアミノブチルアミン、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、ブチルアミン、tert-ブチルアミン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジブチルアミン、ジペンチルアミン、ジヘキシルアミン、N-メチル-N-エチルアミン、N-エチル-N-プロピルアミン、N-メチル-N-ブチルアミン、N-メチル-N-ヘキシルアミン、N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン、N-メチル-N-(2-アミノエチル)アミン、N-(2-アミノエチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン等の水酸基及びアミノ基なる群から選ばれる基を1~3個有していてもよい炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基が1~3個置換したアミンを挙げることができる。

【0029】

アミノ糖としては、例えば、メグルミン(=N-メチル-D-グルカミン)、D-グルコサミン、D-ガラクトサミン、D-マンノサミン、ミコサミン、カノサミン、ネオサミンC、N-メチル-L-グルコサミン、ミカミノース、ムラミックアシッド、ストレプト

ミン等のアミノ糖を挙げることができる。

【0030】

アミノ酸の中では、L-アルギニン、L-リジン、L-ヒスチジン等の塩基性アミノ酸が、水酸基及びアミノ基なる群から選ばれる基を有していてもよい低級アルキル基置換アミンの中では、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、エチレンジアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、トリーソプロパノールアミン等が、アミノ糖のなかでは、メグルミン、D-グルコサミン等が特に好ましい。

【0031】

カルボスチリル誘導体アミン塩の製造法は、適当な溶媒中アミンと反応させることにより製造される。ここで使用される溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水等又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。該反応は、通常室温～150℃、好ましくは、室温～120℃付近にて、数分～7日間程度にて終了する。アミンの使用量は、カルボスチリル誘導体に対して少なくとも0.1倍モル、好ましくは0.1モル～2倍モル量使用するのがよい。

カルボスチリル誘導体自体の解離を防止するために反応系内に塩酸等の酸を添加してもよい。

また、該カルボスチリル誘導体アミン塩は、取り出すことなく、溶液状態の製剤を製造するときにアミンを添加して製剤中で塩を形成させることもできる。

【0032】

本発明の化合物は、抗潰瘍作用、内因性プロスタグランジンE₂量を増加させる作用、活性酸素消去または抑制作用、IL-8産生抑制作用、顆粒球活性化抑制作用、顆粒球接着因子発現抑制作用等を有し、抗潰瘍剤、胃炎治療剤、プロスタグランジンE₂に由来する薬効、例えば潰瘍の予防および治療剤、抗酸化剤、急性または慢性炎症性疾患の予防、保護、または治療剤として有用である。また人工臓器、血管の生体適合性を高めるためにも有用である。そのうえ、本発明の化合物は、とくに消化器系の潰瘍および炎症の再発防止にも優れている。

炎症性疾患としては、炎症性角化症（乾癬など）、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎等の炎症性皮膚疾患、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーテス（SLE）、ベーチェット病等の慢性炎症性疾患である自己免疫疾患、B型肝炎、C型肝炎、アルコール性肝炎、薬物アレルギー性肝炎等の炎症性肝疾患、腎炎、糸球体腎炎等の炎症性腎疾患、気管支炎等の炎症性呼吸器疾患、口内炎、喉頭炎、声帯炎、音声障害、人工臓器・人工血管使用時に起こる炎症、非ステロイド性消炎剤による消化管粘膜障害、腸粘膜障害などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

上記腸粘膜障害としては、単純性原発性小腸潰瘍、非特異性結腸潰瘍、非特異性炎症による潰瘍性大腸炎、クローン（Crohn）病等の原因不明のもの等があり、さらに感染、循環障害、膠原病、放射線、薬剤等が原因で起こる障害等を挙げることができる。

【0033】

さらに本発明の化合物は、ソマトスタチン分泌低下抑制作用、抗糖尿病作用、ウレアーゼ阻害作用等を有し、ソマトスタチン低下抑制剤、抗糖尿病薬、ウレアーゼ阻害剤として有用である。

該ウレアーゼ阻害作用に基づき、本発明の化合物は、種々の細菌の増殖によりウレアーゼ活性が上昇し、アンモニアが産生することにより起こると考えられる疾患の予防、治療に有用であり、例えば、H.ピロリーの増殖によりアンモニアが産生して起こると考えられている胃粘膜障害等の予防、治療に利用され得る。また、腸管内のアンモニアの産生を抑制することにより高アンモニア血症および高アンモニア血症に伴う症状の改善、治療、具体的には肝炎、肝硬変等の肝疾患で起こる肝性脳症、精神神経障害、脳波異常、手指振戦の予防、治療に利用できる。

【0034】

本発明の化合物は、さらに、眼のゴブレット細胞の増加作用、眼の粘液増加作用、角膜上皮細胞の増殖促進作用、さらに涙液増加作用を有し、ドライアイ、すなわち眼球乾燥症候群の治療剤として有用である。すなわち、本発明の化合物は、眼のゴブレット細胞を増加することによってムチンの産生量を増加し、ドライアイにみられるムチンの減少を防ぐ一方、眼の粘液量を増加して水層を保持する。また、涙液量の増加作用を示し、ドライアイ治療剤として有用である。さらに、本発明の化合物はドライアイ症状を示すシェーグレン症候群やスチーブンジョンソン症候群にも有用であるばかりでなく、ドライアイに起因する2次疾患あるいはゴブレット細胞や粘液量の低下によって起こる種々の眼疾患の予防および／または治療剤として有用である。また、ドライアイは眼球が乾燥しているため非常に傷つき易いが、本発明の化合物は角膜上皮細胞の増殖作用を有するため、眼の創傷、特に角膜上皮の創傷治療剤あるいは眼手術（白内障、硝子体、縁内障）時の眼内灌流および洗浄剤等としても有用である。

【0035】

本発明の化合物を医薬として用いるには、カルボスチリル誘導体アミン塩を有効成分とし、一般的な医薬製剤の形態に調製される。本発明の医薬製剤としては、とくに注射剤、点眼剤、内用液剤、注腸剤、含嗽剤、点耳剤、点鼻剤、外用剤等の水性溶液製剤が好ましいが、他の通常の医薬製剤の形態、例えば、錠剤、丸剤、散剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、エアゾール剤、シロップ剤なども含まれる。

本発明の製剤を水性溶液製剤とするには、該カルボスチリル誘導体アミン塩を水、生理食塩水などの水性溶媒中に添加して調製される。また、用時調製用製剤では、該カルボスチリル誘導体とアミンからなり、用時水性溶媒を添加して製剤中でカルボスチリル誘導体アミンを形成させて水性溶液製剤とすることができる。

本発明の医薬製剤の調製には、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、香料、風味料、甘味料、着色料などの添加剤あるいは賦形剤を用いることもできる。また、樹脂などに配合して徐放性を高めて使用することもできる。本発明の製剤を眼疾患治療剤として用いる場合には、その適応症からも、眼適用製剤、例えば点眼剤、眼軟膏剤等の形に調製するのが特に好ましい。

【0036】

本発明の医薬製剤が注射剤として調製される場合には、液剤、乳剤または懸濁剤として調製され、それらは、通常、殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましい。これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するのに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、水、エチルアルコール、プロピレングリコール等の溶剤、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール等のステアリルアルコール類、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等の乳化剤、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の懸濁化剤などを挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはD-マンニトール等を該治療剤中に含有せしめてもよく、また通常のポリソルベート80等の溶解補助剤、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リン酸、乳酸等の緩衝剤、グリセリン等の無痛化剤などを、更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などや他の医薬品を該治療剤中に含有せしめてもよい。

【0037】

点眼剤、眼軟膏剤等の眼適用製剤は通常の眼科用製剤担体を用い常法にしたがって製造される。すなわち、該有効成分を適当な基剤と混合し、滅菌処理することにより製造される。例えば、眼軟膏剤を製造するには、慣用の乳剤性基剤、水溶性基剤、懸濁性基剤等を使用できる。これら基剤の代表例としては、例えば白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等を例示できる。また、点眼剤を製造するには、基剤として代表的には滅菌蒸留水を使用できる。さらに、眼適用製剤には必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、抗酸化剤、防腐剤、等張化剤、pH調整剤等を配合することができる。溶解補助剤としては例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル等のポリオキシエチレングリコールエーテル類、ポリエチ

レングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノオレート等のポリエチレングリコール高級脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル等が挙げられる。緩衝剤としては、例えばリン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、硼酸、硼酸ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酒石酸、酒石酸ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、イプシロンアミノカプロン酸、グルタミン酸ナトリウム等が挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、重亜硫酸ナトリウム、チオ亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が挙げられる。防腐剤としては、例えばクロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェニル水銀塩、チメロサル、フェネチルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン等が挙げられる。等張化剤としては、例えば食塩、ブドウ糖、D-マンニトール、グリセリン等が挙げられる。またpH調整剤としては、例えば水酸化ナトリウム、塩酸等が挙げられる。

【0038】

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸などの賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖などの崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、第四級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウムなどの吸収促進剤、グリセリン、デンプンなどの保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸などの吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコールなどの滑沢剤などが例示できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0039】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルクなどの賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノールなどの結合剤、ラミナラン、カンテンなどの崩壊剤などが例示できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドなどを挙げることができる。

【0040】

エアゾール剤は、通常、殺菌された液剤または懸濁剤とし、これに噴射剤を配合して調製される。これら液剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものすべて使用でき、例えば上記注射剤で挙げたものを例示できる。噴射剤としては、この分野において慣用されているものすべて使用でき、例えば、フロン12等の塩化フッ化炭素、フロン123等の液化ガス噴射剤、さらに窒素、炭酸ガス等の圧縮ガス噴射剤が挙げられる。またこのエアゾール剤には、通常の溶解補助剤、緩衝剤など、更に必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などを含有せしめてもよい。

【0041】

本発明の薬剤に含有されるべきカルボスチリル誘導体アミン塩の量はとくに限定されず広範囲に選択されるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは5～50重量%である。眼疾患治療剤としてとくに好ましい眼適用製剤の場合は、通常、製剤組成物全量当り約0.005～5重量%、好ましくは0.01～3重量%とするのが良い。また、投与方法には特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度など

に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、シロップ剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独であるいはブドウ糖、アミノ酸などの通常の補液と混合して静脈内投与され、さらには必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。また、眼適用製剤は従来の眼適用製剤と同様に、例えば、眼軟膏剤の場合には眼に塗布され、また、点眼剤の場合は従来の点眼剤と同様の方法で投与でき、例えば適当な点滴容器から眼に1～2滴滴下するか、または噴霧装置により眼に噴射すれば良い。

【0 0 4 2】

本発明の薬物の投与量は、投与方法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度により適宜選択されるが、通常カルボスチリル誘導体(1)に換算して1日当たり体重1kg当たり0.6～50mgとするのがよい、また、投与単位形態中に有効成分を10～1000mg含有せしめるのがよい。また、眼適用製剤、例えば点眼剤または眼軟膏剤は1日当たり1～15回、好ましくは1～10回の範囲で投与される。

【発明の効果】

【0 0 4 3】

本発明のカルボスチリル誘導体アミン塩は、水に対する溶解性にすぐれ、注射剤、点眼剤、内用液剤、注腸剤、含嗽剤、点耳剤、点鼻剤、外用剤等の溶液状態の製剤の調製に有用である。特に、含量が均一に保ちやすく、粒度のコントロールが不要、懸濁化剤、分散剤等が不要、オートクレーブによる最終滅菌あるいは濾過滅菌が容易であるなどの利点があり、所望の製剤を工業的に簡便に容易に製造することができる。特に点眼剤に使用する場合には、懸濁型の液剤にみられる煩雑な使用時の再分散をする必要もなく、視界の妨げがない等使用感がよくなる利点を有する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0 0 4 4】

つぎに実施例、製剤例および薬理実験を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。

【0 0 4 5】

実施例 1

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・L-アルギニン塩

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸(3.88g, 10.5mmol)、L-アルギニン(2.00g, 11.5mmol)のエタノール(200mL)懸濁液を30分間還流させた。水(20mL)を加えて還流を継続すると一時的に完全に溶解した。その後、還流下で析出物が生じた。加熱をやめて室温まで冷却後、さらに氷水で冷却した。析出物をヌッチェを用いてろ取し、それをヌッチェ上にてエタノールで洗浄した。50℃で20時間送風乾燥して、白色晶として2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・L-アルギニン塩(5.38g, 95%収率)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ = 1.43 1.92 (4H, m), 2.95 3.85 (5H, m), 4.41 4.58 (1H, m), 6.42 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 8.1, 7.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.2, 7.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.34 ppm (1H, d, J = 8.2 Hz).

【0 0 4 6】

実施例 2

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・L-リジン塩

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸(1.94g, 5.23mmol)、L-リジン(0.84g, 5.76mmol)のエタノール(100mL)懸濁液を30分間還流させた。水(25mL)を加えて還流を継続すると完全に溶解した。その後、還流下で析出物が生じた。加熱をやめて室温まで冷却後、さらに氷水で冷却した。析出物をヌッチェを用いてろ取し、それをヌッチェ上にてエ

タノールで洗浄した。60℃で終夜送風乾燥して、白色晶として2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・L-リジン塩(1.46 g, 54%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 1.18 1.80 (6H, m), 2.74 (2H, br.d, J = 6.7 Hz), 3.08 (1H, br.dd, J = 13.6, 9.8 Hz), 3.29 (1H, br.t, J = 5.8 Hz), 3.43 3.59 (1H, m), 4.48 (1H, br.dd, J = 9.8, 8.0, 3.6 Hz), 6.44 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 8.1, 7.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.9, 7.5 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.40 ppm (1H, d, J = 8.0 Hz)

【0047】

実施例3

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・1/2エチレンジアミン塩

(A): 2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸(2.00 g, 5.39 mmol)、エチレンジアミン(0.18 mL, 2.69 mmol)のエタノール(100 mL)懸濁液を30分間還流させた。水を5 mLずつ溶解するまで加えた。水の総量が35 mLを加えた時点で完全に溶解した。その後、加熱をやめて室温まで冷却すると結晶が析出した。さらに氷水で冷却後、析出物をヌッチェを用いてろ取し、60℃で送風乾燥して、白色晶として2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・1/2エチレンジアミン塩(1.92 g, 89%収率)を得た。

(B): 2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸(2.00 g, 5.39 mmol)、エチレンジアミン(0.40 mL, 5.98 mmol)のエタノール(100 mL)懸濁液を30分間還流させた。水を5 mLずつ溶解するまで加えた。水の総量が25 mLを加えた時点で完全に溶解した。その後、加熱をやめて室温まで冷却したが結晶が析出しなかったため溶媒を減圧で留去した。残渣にエタノール(50 mL)を加えて還流下で分散洗浄後、室温まで冷却した。結晶をヌッチェを用いてろ取し、60℃で送風乾燥して、白色晶として2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・1/2エチレンジアミン塩(1.96 g, 91%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 2.87 (2H, s), 3.11 (1H, br.dd, J = 13.9, 9.8 Hz), 3.52 (1H, br.dd, J = 13.9, 3.5 Hz), 4.50 4.57 (1H, m), 6.41 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 8.0, 7.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.0, 7.5 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.40 ppm (1H, d, J = 8.0 Hz).

【0048】

実施例4

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸(2.00 g, 5.39 mmol)、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(0.72 g, 5.94 mmol)のエタノール(100 mL)懸濁液を30分間還流させた。水を5~10 mLずつ溶解するまで加えた。水の総量が40 mLを加えた時点で完全に溶解した。その後、加熱をやめて室温まで冷却、さらに氷水で冷却したものの結晶が析出しなかったため溶媒を減圧で留去した。残渣にエタノールを加えて共沸後、エタノール(50 mL)を加えて室温下撹拌した。析出物をヌッチェを用いてろ取し、60℃で送風乾燥して、白色晶として2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩(2.58 g, 97%収率)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 3.07 (1H, br.dd, J = 13.8, 10.1 Hz), 3.47 (6H, s), 3.54 (1H

, br.dd, $J = 13.9, 3.3$ Hz), 4.49 4.56 (1H, m), 6.41 (1H, s), 7.21 (1H, dd, $J = 8.1, 7.7$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.1, 7.5$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.38 ppm (1H, d, $J = 8.3$ Hz).

【0049】

実施例 5

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・ジエタノールアミン塩

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸 (2.00 g, 5.39 mmol)、ジエタノールアミン (0.62 g, 5.90 mmol) のエタノール (100 mL) 懸濁液を 30 分間還流させた。水を加えなくても完全に溶解した。その後、加熱をやめて室温まで冷却、さらに氷水で冷却した。析出物をヌッチェを用いてろ取し、60℃で送風乾燥して、白色晶として 2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・ジエタノールアミン塩 (1.95 g, 76% 収率) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) $\delta = 2.89$ (4H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.10 (1H, br.dd, $J = 13.9, 9.9$ Hz), 3.52 (1H, br.dd, $J = 13.9, 3.6$ Hz), 3.61 (4H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.50 4.56 (1H, m), 6.41 (1H, s), 7.21 (1H, dd, $J = 8.1, 7.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.1, 7.5$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.44 ppm (1H, d, $J = 8.2$ Hz).

【0050】

実施例 6

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・ジイソプロパノールアミン塩

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸 (2.00 g, 5.39 mmol)、ジイソプロパノールアミン (0.79 g, 5.93 mmol) のエタノール (100 mL) 懸濁液を 30 分間還流させた。水を加えなくても完全に溶解した。その後、加熱をやめて室温まで冷却、さらに氷水で冷却した。析出物をヌッチェを用いてろ取し、60℃で送風乾燥して、白色晶として 2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・ジイソプロパノールアミン塩 (1.66 g, 61% 収率) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) $\delta = 1.07$ (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.13 (3H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.54 2.68 (2H, m), 2.77 (2H, dd, $J = 12.2, 3.5$ Hz), 3.08 3.18 (1H, m), 3.43 3.56 (1H, m), 3.75 3.92 (2H, m), 4.47 4.60 (1H, m), 6.41 (1H, s), 7.21 (1H, dd, $J = 8.0, 7.7$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.49 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.48 ppm (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

【0051】

実施例 7

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・メグルミン塩

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸 (3.7 g, 10 mmol) に 1 mol/L メグルミン水溶液 (10 mL, 10 mmol) を加え、50℃で加熱溶解させた。これにメグルミンと塩酸の等モル混合水溶液 (0.5 mol/L; 20 mL) を添加した後に冷却した。析出物をろ取し、水洗後に室温で減圧乾燥して、白色晶として 2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・メグルミン塩 (0.9 g, 16% 収率) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) $\delta = 2.82$ 3.14 (3H, m), 3.37 3.73 (6H, m), 3.82 3.94 (1H, m), 4.52 (1H, ddd, $J = 9.6, 8.2, 3.5$ Hz), 6.41 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J = 8.0, 7.2$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 7.8, 7.2$ Hz), 7.51 (2H, d, $J =$

8.5 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.37 ppm (1H, d, J = 8.2 Hz).

【0052】

実施例 8

25℃水に対する溶解度試験

化合物 A: 2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸

<試料溶液の調製>

上記実施例 1~7 で得られた塩 0.5 g を 50 mL 遠沈管にとり、水 5 mL を加え、25℃の恒温槽中、振とう機で 3 時間振とうした (メグルミン塩については、5 日間)。振とう後、0.45 μm (メグルミン塩については、0.2 μm) のメンブランフィルターで濾過した。ろ液 1 mL を正確にとり、50% DMF を加えて正確に 50 mL とした。この液 2 mL を正確にとり、50% DMF を加えて正確に 20 mL とし、試料溶液とする。

<標準溶液の調製>

標準溶液の調製化合物 A 0.01 g にジメチルホルムアミド (DMF) 5 mL を加えて溶かし、50% DMF を加えて正確に 100 mL とし、標準溶液 (1) とする。標準溶液 (1) 5 mL を正確にとり、50% DMF を加えて正確に 10 mL とし、標準溶液 (2) とする。標準溶液 (1) 1 mL を正確にとり、50% DMF を加えて正確に 10 mL とし、標準溶液 (3) とする。標準溶液 (3) 1 mL を正確にとり、50% DMF を加えて正確に 10 mL とし、標準溶液 (4) とする。

<操作>

試料溶液及び標準溶液 10 μL につき、次の試験条件により、液体クロマトグラフ法により試験を行う。標準溶液 (1) ~ (4) より得られた化合物 A のピーク面積と化合物 A の濃度で検量線を作成し、この検量線を用いて、試料溶液の化合物 A のピーク面積より試料溶液の化合物 A 濃度を算出し、希釈倍率で補正して、各種塩の溶解度 (%) をもとめた。

試験条件

検出器	紫外吸光光度計 (測定波長 254nm)
カラム	Cosmosil 5C ₁₈ (4.6mm I.D. × 15cm)
カラム温度	25℃付近の一定温度
移動相	無水リン酸一水素ナトリウム 0.58g 及びリン酸二水素カリウム 2.0g を水 1000mL に溶かし、この 830mL をとり、アセトニトリル 170mL を加える。
流量	1.0mL/min

化合物

化合物	溶解度 (%)
化合物 A・L-アルギニン塩	1.0 %
化合物 A・L-リジン塩	2.2 %
化合物 A・1/2 エチレンジアミン塩	0.05 %
化合物 A・ジエタノールアミン塩	4.1 %
化合物 A・ジイソプロパノールアミン塩	2.9 %
化合物 A・トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン塩	0.2 %
化合物 A・メグルミン塩	8.6 %
化合物 A	0.0006 %

【0053】

実施例 9

塩を取りだすことなく用時調製での 25℃に対する溶解度試験

化合物 A に各アミンを等モル加え、全溶解しない範囲で水を添加し、25℃の恒温槽中

で7日間振とうした。その後アルギニン添加試料については懸濁液を0.2 μ mのメンブランフィルターでろ過した。リジン、ジイソプロパノールアミン、メグルミン、モノエタノールアミンおよびジエタノールアミンについては、溶液部分が固化してろ過できなかったため、ろ過が可能になるまでさらに水を加えた後0.2 μ mのメンブランフィルターでろ過した。実施例8と同様にしてHPLCを用いて各種塩の溶解度(%)をもとめた。

化合物	溶解度(%)
化合物A・L-アルギニン塩	0.78%
化合物A・L-リジン塩	>3.2%
化合物A・ジイソプロパノールアミン塩	>7.4%
化合物A・メグルミン塩	>1.2%
化合物A・モノエタノールアミン塩	>3.3%
化合物A・ジエタノールアミン塩	>7.4%

【0054】

製剤例1

2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・ジエタノールアミン塩	0.2 g
塩化ベンザルコニウム	0.01 g
リン酸二水素ナトリウム	0.56 g
リン酸二水素カリウム	0.8 g
蒸留水	適宜
計	100.0 mL

上記各成分を蒸留水に溶解し、適当なフィルターを用いて滅菌濾過して点眼剤の形態を有する本発明薬剤を製造した。

【0055】

製剤例2

2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・L-アルギニン塩	150 g
アビセル(商標名、旭化成(株)製)	40 g
コーンスターチ	30 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10 g
ポリエチレングリコール-6000	3 g
ヒマシ油	40 g
メタノール	40 g

本発明化合物、アビセル、コーンスターチおよびステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R10mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000、ヒマシ油およびメタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ないフィルムコーティング錠を製造する。

【0056】

製剤例3

2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・ジソプロパノールアミン塩	150 g
クエン酸	1.0 g
ラクトース	33.5 g
リン酸二カルシウム	70.0 g
プルロニック F-68	30.0 g
ラウリル硫酸ナトリウム	15.0 g
ポリビニルピロリドン	15.0 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス 1500)	4.5 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス 6000)	45.0 g
コーンスターチ	30.0 g
乾燥ラウリル硫酸ナトリウム	3.0 g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0 g
エタノール	適量

【0057】

本発明化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸二カルシウム、プルロニック F-68 およびラウリル硫酸ナトリウムを混合する。上記混合物を No. 60 スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス 1500 および 6000 を含むアルコール性溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。No. 10 スクリーンを通過させ、トレイに入れ 100℃ のオーブンで 12～14 時間乾燥する。乾燥粒子を No. 16 スクリーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウムおよび乾燥ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために十分な回数のワニス被覆を行う。錠剤を完全に丸くかつ滑かにするためにさらに下塗り層および平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行う。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

【0058】

製剤例 4

2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・L-リジン塩	2 g
乳酸	0.01 g
乳酸ナトリウム	0.1 g
D-マンニトール	3.5 g
注射用蒸留水	適量
計	100 mL

【0059】

上記本発明化合物および添加剤を蒸留水に溶解し、ガラスバイアルに充填後、オートクレーブにて滅菌し、注射剤を調製する。

【0060】

製剤例 5

2-(4-クロルベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸・メグルミン塩	2 g
クエン酸	1.0 g
クエン酸ナトリウム	0.3 g
ショ糖	15 g
メチルパラベン	0.2 g
プロピルパラベン	0.02 g
エタノール	5 mL
オレンジフレーバー	0.1 g
赤色 3 号	微量
精製水	微量
計	100 mL

上記発明化合物および添加剤を配合し、内服液剤を調製する。

【産業上の利用可能性】

【0061】

本発明のカルボスチリル誘導体アミン塩は、水への溶解性がすぐれており、特に注射剤、点眼剤、内服液剤等の水性溶液製剤の調製に有利に用いられ、またそのカルボスチリル誘導体の優れた薬理作用、例えば、抗潰瘍作用、内因性プロスタグランジン E₂ 量を増加させる作用、活性酸素消去または抑制作用、IL-8 産生抑制作用、顆粒球活性化抑制作用、顆粒球接着因子発現抑制作用、ソマトスタチン分泌低下抑制作用、抗糖尿病作用、ウレアーゼ阻害作用、さらに眼ゴブレット細胞増加作用、眼の粘液増加作用、涙液増加作用等を保持し、各種疾病治療用医薬として有用であり、とくに点眼剤としてドライアイ等の各種眼疾患の治療剤として有用である。

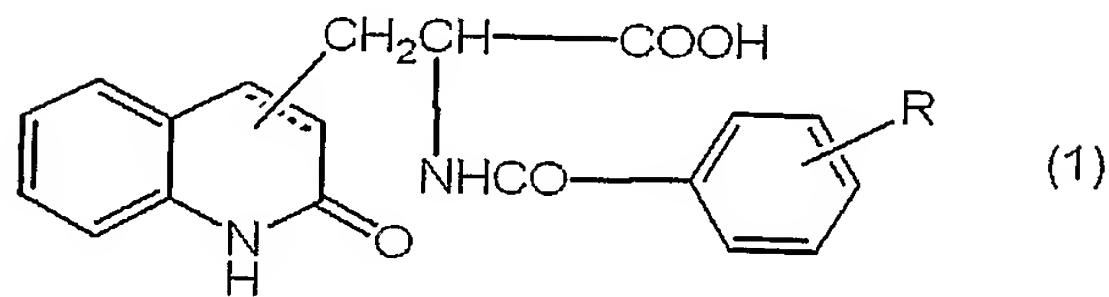
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 水溶性にすぐれた新規なカルボスチリル誘導体の塩を提供する。

【解決手段】 一般式 (1)

【化 1】



〔式中、Rはハロゲン原子、カルボスチリル骨格上の側鎖の置換位置は3位または4位であり、該3位と4位間の結合は一重結合または二重結合である〕
で示されるカルボスチリル誘導体とアミンから形成されるカルボスチリル誘導体アミン塩を提供するものであり、そのすぐれた水溶性とすぐれた薬理作用により各種疾病治療用医薬、とくに水性製剤として有用である。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 0 1 3 4 0 2

ページ : 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 0 6 9 5 6]

1 . 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地

氏 名

大塚製薬株式会社